

## 前颗粒蛋白在脓毒症中研究进展

刘威鹏<sup>1</sup> 高成金<sup>1</sup> 潘曙明<sup>1△</sup>

[关键词] 脓毒症;前颗粒蛋白;预后;治疗

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2020.07.018

[中图分类号] R737.9 [文献标志码] A

### Advances in the study of progranulin and its role in sepsis

**Summary** Sepsis is a severe clinical syndrome related to host response to infection and is one of the leading causes of in-hospital mortality worldwide. However, the treatment of sepsis is not satisfactory, there is no specific treatment plan for sepsis. Early detection and treatment is very important. In recent years for the prognosis of sepsis, with the continuous study of sepsis, a series of predictors was appeared, e. g. CRP, PCT, lactic acid value etc. with the continuous study of sepsis, but new or complementary biomarkers are needed to perfect the early warning of sepsis. Progranulin (PGRN) has been found to play a certain role in the development of sepsis and related to the prognosis of sepsis, PGRN participate in the pathogenesis of sepsis via a variety of ways including the innate immune activation, the regulation of inflammation, cell apoptosis etc. Therapeutic administration of recombinant PGRN(rPGRN) could increase bacteria clearance rate, reduce organ damage and mortality. In this review, we summarize recent advances in PGRN and its role in sepsis

**Key words** sepsis; progranulin; prognosis; treatment

脓毒症仍然是世界范围内住院患者死亡的主要原因之一,也是 ICU 患者的主要死亡原因之一,此外,由于越来越多的老年人或者免疫抑制患者、侵袭性手术和多重耐药微生物的增多,脓毒症发病率正在逐年上升。目前的治疗主要包括感染的源头控制、抗生素使用及相应的对症支持治疗,由于治疗措施的局限性,从而对其精准化治疗带来不小的挑战,早发现,早治疗对于脓毒症的预后至关重要,因此,迫切需要脓毒症的新型预测及治疗靶标。前颗粒蛋白(progranulin, PGRN)(又称 PC 细胞源性生长因子、丙烯醛、前上皮素、颗粒素前体或上皮转化生长因子)是一种生长因子样、免疫调节和神经营养的细胞外调节蛋白<sup>[1]</sup>,参与体内多中生理病理过程,有文献报道在脓毒症动物模型中, PGRN 的水平高低与动物的存活率相关,且重组 PGRN(rPGRN)可以改善脓毒症动物的死亡率<sup>[2-4]</sup>。本文就 PGRN 在脓毒症的发病机理及治疗中作为抗炎因子或治疗靶标的作用进展进行综述。

#### 1 PGRN 的在人体内的表达分布

PGRN 是体内细胞分泌表达富含半胱氨酸的分泌蛋白(CRISP),其中性粒细胞、巨噬细胞、小胶质细胞等髓样细胞及上皮细胞中表达较强<sup>[1]</sup>。人 PGRN 由 593 个氨基酸组成,分子量为

68.5 kDa,是具有 12 个半胱氨酸颗粒蛋白域的 7 个串联重复序列。PGRN 可以被多种蛋白水解酶切割成颗粒蛋白肽,每个颗粒蛋白结构域的分子结构由 6 个平行堆叠的  $\beta$ -发夹通过 6 个二硫键连接在一起。虽然对 PGRN 的大多数研究都是针对全长蛋白进行的,但这一些单个的颗粒蛋白模块肽(GRN)也具有生物学活性,在炎症过程中, PGRN 由活化的中性粒细胞分泌蛋白酶而分解,尽管 GRN 的效价比 PGRN 低,但 PGRN 和 GRN 之间的平衡是也是 PGRN 在炎症中的功能的重要体现<sup>[5]</sup>。

#### 2 PGRN 在脓毒症中的作用

##### 2.1 PGRN 在固有免疫中的作用

在脓毒症期间,中性粒细胞和巨噬细胞之类的吞噬细胞对侵袭性细菌的先天免疫反应极其重要, PGRN 在早期能诱导 NKT 和上皮细胞中 2 型细胞因子的产生(包括 IL-4、13 和嗜酸性粒细胞趋化因子)<sup>[6]</sup>。研究表明,部分趋化蛋白与巨噬细胞募集到炎症或感染部位有关,例如 CC-趋化因子配体 2(CCL2),也称为单核细胞炎症蛋白 1(MCP-1),在盲肠结扎和穿孔(CLP)引起的微生物脓毒症的小鼠模型中, PGRN 缺乏导致早期时间点 CCL2 的水平明显降低, PGRN 通过增强局部 CCL2 的产生来促进巨噬细胞募集,进而在宿主防御中发挥作用<sup>[4]</sup>。 PGRN 在中性粒细胞中高度表达,并通过中性粒细胞释放的弹性蛋白酶转化为颗粒蛋白

<sup>1</sup>上海交通大学医学院附属新华医院急诊科(上海,200092)

<sup>△</sup>审校者

通信作者:潘曙明, E-mail: panshuming@xinhuaed.com.cn

(GRN)。GRN B 刺激上皮细胞中 IL-8 的表达,促进其他嗜中性粒细胞募集到炎症部位。分泌型白细胞蛋白酶抑制剂(SLPI)与 PGRN 结合,通过抑制 PGRN 转化为 GRN,从而提供了控制先天免疫和炎症的开关<sup>[7]</sup>。除此之外,GRN 通过与 TLR9 结合促进巨噬细胞中的抗原呈递<sup>[8]</sup>。尽管 PGRN 在固有免疫中吞噬细胞募集中起着重要作用,但其受体及潜在机制尚不完全清楚。

## 2.2 PGRN 对体内炎症级联反应的调节

脓毒症的严重性的主要原因之一就是体内级联反应的激活,激活级联反应后会导致细胞因子产生自动扩增,从而引起细胞因子风暴,并伴随着器官功能障碍<sup>[9]</sup>。PGRN 参与体内多种炎症反应,但 PGRN 的确切功能可能会根据炎症的阶段和成分而有所不同。例如,PGRN 在急性皮肤损伤中通过增加嗜中性粒细胞,巨噬细胞,血管和成纤维细胞的积累而发挥作用,在机体感染过程中,PGRN 可以抑制 LPS 介导的 IL-6, TNF- $\alpha$  和 MCP-1 等细胞因子从巨噬细胞释放<sup>[10]</sup>。PGRN 缺乏会增加内毒素小鼠血清和肺组织中促炎介质的水平,PGRN 诱导 NKT 细胞中 IL-4 和 IL-13 的产生,在 NKT 缺陷小鼠中,PGRN 诱导的 Th2 细胞因子产生作用则被消除<sup>[2,6]</sup>。PGRN 也是主要的抗炎分子之一,介导调节性 T 细胞(Treg)激活和增殖,免受 TNF- $\alpha$  的负调节作用,通过 JNK 信号传导产生 IL-10,减轻小鼠的炎症反应<sup>[11-12]</sup>。还可以抑制中性粒细胞脱颗粒并阻止 TNF- $\alpha$ ,据报道,LPS 刺激后,PGRN 基因敲除小鼠的骨髓巨噬细胞产生促炎细胞因子 MCP-1,IL-12p40,IL-6 和 TNF- $\alpha$  的水平升高,并通过降低 C/EBP $\alpha$  蛋白的稳定性来调节脓毒症<sup>[13]</sup>。PGRN 还可以通过对抗 TNFR1 对 TNF- $\alpha$  的炎症信号起到抑制作用<sup>[14]</sup>。rPGRN 预处理可在脓毒性休克小鼠模型中显著降低血清 TNF- $\alpha$  和 HMGB1 的水平,提示 PGRN 可能抑制 HMGB1 的表达<sup>[2]</sup>。HMGB1 是内毒素小鼠模型死亡的晚期介体,并被视作触发免疫反应的危险信号成员,可促进巨噬细胞迁移并释放炎性细胞因子,引起免疫细胞聚集并诱导脓毒症的炎症反应<sup>[15]</sup>,脓毒症晚期 HMGB1 的蓄积对于脓毒症的发展也至关重要,并且特别影响中性粒细胞依赖性抗菌防御机制<sup>[16]</sup>。炎症刺激可改变 HMGB1 的细胞内位置,使其从细胞核转移到细胞质中。PGRN 通过下调 HMGB1 / Toll 样受体(TLR)介导的炎症反应来抑制脓毒症相关小鼠肾脏模型中 HMGB1 的表达和细胞质易位<sup>[17]</sup>。

## 2.3 PGRN 对细胞凋亡的影响

近年来,已发现细胞凋亡是与脓毒症小鼠的存活率相关的细胞死亡的重要机制<sup>[18]</sup>。在 LPS 诱发的急性肺损伤或者急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的小鼠模型中,PGRN 可通过降低肺通透性和抑制肺部炎症来减少细胞凋亡和小鼠死亡率<sup>[2,19]</sup>。气道上皮细胞中 PGRN 的表达可能是通过调节 ER 应激反应和 MAPK 活化来抑制细胞凋亡<sup>[20]</sup>。在 CLP 诱导的脓毒症模型中,PGRN 缺乏使脾脏,肝脏和肾脏的组织损伤加重,并大大增强了免疫细胞的凋亡,从而加剧了脓毒症的死亡率<sup>[4]</sup>。在某些肾脏疾病中,PGRN 缺乏会导致严重的肾脏损伤,并增加细胞凋亡、炎性细胞浸润、促炎介质的产生,另外,在 LPS 处理之前给予 rPGRN 可改善小鼠中内毒素诱导的 AKI<sup>[17]</sup>。免疫细胞的凋亡已与脓毒症病理相关,因此推测 PGRN 可能在脓毒症病理发展中可能起到重要作用。

## 2.4 PGRN 是脓毒症的预后预测及治疗新型靶标

目前,临床上最常用的脓毒症标志物及预测指标是白细胞计数、CRP、降钙素原(PCT)和乳酸值<sup>[21]</sup>等指标。然而,在脓毒症发展过程中,CRP 的合成延迟导致其在疾病早期的敏感度较低<sup>[22]</sup>,PCT 已在临床上广泛应用,但不能有效地将脓毒症与其他非感染性原因区分开,在创伤,大手术等也已经报道了 PCT 水平升高<sup>[23]</sup>。PGRN 作为新型脓毒症标志物,在早期水平升高<sup>[4]</sup>,也有研究表明 PGRN 优于传统脓毒症标志物,可独立预测脓毒症发生风险,并且和 PCT 的联合使用可以提高早发性新生儿脓毒症诊断性能<sup>[24-25]</sup>。但储珍玉等<sup>[26]</sup>在对 41 例成人脓症患者入院第 1、3、7 天血清 PGRN 浓度与正常健康人群对照组比较时,得出在脓症患者中,其血清 PGRN 浓度较正常人明显降低,但随着治疗的进展,血清 PGRN 水平逐渐升高,并比较了 PGRN 在浓度与 SOFA 评分和 APACHE II 评分系统的关系,PGRN 浓度与 SOFA 及 APACHE II 评分均呈负相关,提示血清 PGRN 浓度与炎症水平及脓毒症严重程度有关,其可能作为一种保护性蛋白在脓毒症发病过程中发挥保护作用。目前有关脓毒症中 PGRN 浓度变化趋势的临床研究尚十分有限,早期脓症患者 PGRN 水平的高低与年龄相关,成人与小儿不同,PGRN 的水平可能随年龄而变化,并且与疾病严重程度及疾病进展密切相关,严重的感染往往导致体内抗炎和修复能力受损,不同脓毒症阶段,体内炎性因子水平不同,这可能也是不同的临床研究之间、临床研究与基础研究之间结果不同,甚至相反

的原因之一。rPGRN 是一种新型的生物制剂, rPGRN 的治疗性给药不仅可以在严重脓毒症后挽救缺乏颗粒蛋白原的小鼠体内受损的宿主防御能力,还可以保护小鼠免受严重脓毒症的高致死性模型的侵害<sup>[4]</sup>。有实验支持证明,与对照组小鼠相比, rPGRN 可降低血清促炎细胞因子 IL-1 $\beta$  和 IL-6 和 COMP 降解片段的浓度,并增加抗炎细胞因子 IL-10 和 IL-13 的浓度<sup>[27]</sup>,因此,在脓毒症治疗过程中,可以提供 rPGRN 的给药策略,调控保护性宿主防御反应,为脓毒症的常规化疗提供了新思路。

最初的免疫反应对于有效清除入侵的病原体至关重要,但宿主对感染的过度反应可能导致感染性休克,在最初的脓毒性休克中存活下来的患者要么恢复,要么进入免疫抑制状态, PGRN 的抗炎特性可能会干扰宿主对细菌病原体的充分免疫反应。此外,值得重视的是, PGRN 引起的促炎细胞因子的减少和抗炎细胞因子的增加可能进一步加剧脓毒症相关的免疫抑制,增加对病毒和细菌感染的易感性,从而导致组织损伤和死亡。

### 3 小结

PGRN 在体内多种细胞中表达,并参与伤口愈合,胚胎发育、神经退行性病变及肿瘤的发生等多种生理病理过程。PGRN 可以充当抗炎因子,降低促炎因子的产生及释放,参与炎症性疾病的调节,并在脓毒症和脓毒性休克中起到保护作用,减轻炎症提高脓毒症的存活率,同时,还减弱了脓毒症相关的细胞凋亡。因此,即使仍未完全阐明其分子机制, PGRN 仍是脓毒症的潜在治疗靶标。但是,目前治疗性 rPGRN 给药是否可以有效治疗脓毒症为时尚早,且缺乏大量的实验及临床研究。只有不断了解脓毒症中 PGRN 的机制,为该疾病提供新思路及治疗策略,从而提高脓毒症患者的存活率,改善预后。

### 参考文献

- [1] Bateman A, Cheung ST, Bennett HPJ. A Brief Overview of Progranulin in Health and Disease[J]. *Methods Mol Biol*, 2018;1806:3-15.
- [2] Yu Y, Xu X, Liu L, et al. Progranulin deficiency leads to severe inflammation, lung injury and cell death in a mouse model of endotoxic shock[J]. *J Cellular Molecular Med*, 2016, 20(3):506-517.
- [3] Zhang H, Li Y, van der Poll T. Immune Modulation in Sepsis: Is There a Place for Progranulin? [J]. *Am J Res Crit Care Med*, 2016, 194(10):1179-1180.
- [4] Song Z, Zhang X, Zhang L, et al. Progranulin Plays a Central Role in Host Defense during Sepsis by Promoting Macrophage Recruitment[J]. *Am J Res Crit Care Med*, 2016, 194(10):1219-1232.
- [5] Abella V, Pino J, Scotece M, et al. Progranulin as a biomarker and potential therapeutic agent[J]. *Drug Discovery Today*, 2017, 22(10):1557-1564.
- [6] Choi JP, Park SY, Moon KA, et al. Macrophage-derived progranulin promotes allergen-induced airway inflammation[J]. *Allergy*, 2019.
- [7] Ungurs MJ, Sinden NJ, Stockley RA. Progranulin is a substrate for neutrophil-elastase and proteinase-3 in the airway and its concentration correlates with mediators of airway inflammation in COPD[J]. *Am J Physiol*, 2014, 306(1):L80-L87.
- [8] Kumar V. The complement system, toll-like receptors and inflammasomes in host defense; three musketeers' one target[J]. *Int Reviews Immunol*, 2019, 38(4):131-156.
- [9] Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis[J]. *Seminars Immunopathol*, 2017, 39(5):517-528.
- [10] Yin F, Banerjee R, Thomas B, et al. Exaggerated inflammation, impaired host defense, and neuropathology in progranulin-deficient mice[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(1):117-128.
- [11] Fu W, Hu W, Shi L, et al. Foxo4- and Stat3-dependent IL-10 production by progranulin in regulatory T cells restrains inflammatory arthritis[J]. *FASEB*, 2017, 31(4):1354-1367.
- [12] Wei F, Zhang Y, Zhao W, et al. Progranulin facilitates conversion and function of regulatory T cells under inflammatory conditions[J]. *PloS One*, 2014, 9(11):e112110.
- [13] Yan W, Ding A, Kim HJ, et al. Progranulin Controls Sepsis via C/EBP $\alpha$ -Regulated I $\kappa$ B $\alpha$  Transcription and Ubiquitin Ligase/Proteasome-Mediated Protein Degradation[J]. *J Immunol*, 2016, 197(8):3393-3405.
- [14] Hettinghouse A, Gao G, Liu CJ. A novel mechanism of EAE resistance highlights the conflicting roles of progranulin-mediated immunosuppression and antigen processing[J]. *Cellular Molecular Immunol*, 2019.
- [15] Wang H, Ward MF, Sama AE. Targeting HMGB1 in the treatment of sepsis[J]. *Exp Opin Therapeutic Targets*, 2014, 18(3):257-268.
- [16] Grégoire M, Tadié JM, Uhel F, et al. Frontline Science; HMGB1 induces neutrophil dysfunction in experimental sepsis and in patients who survive septic shock[J]. *J Leukocyte Biol*, 2017, 101(6):1281-1287.
- [17] Xu X, Gou L, Zhou M, et al. Progranulin protects against endotoxin-induced acute kidney injury by downregulating renal cell death and inflammatory re-

- sponses in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 38: 409–419.
- [18] Takebe M, Oishi H, Taguchi K, et al. Inhibition of histone deacetylases protects septic mice from lung and splenic apoptosis[J]. *J Surg Res*, 2014, 187(2): 559–570.
- [19] Xie W, Lu Q, Wang K, et al. miR-34b-5p inhibition attenuates lung inflammation and apoptosis in an LPS-induced acute lung injury mouse model by targeting progranulin[J]. *J Cellular Physiol*, 2018, 233(9): 6615–6631.
- [20] Lee KY, Park SY, Park S, et al. Progranulin protects lung epithelial cells from cigarette smoking-induced apoptosis[J]. *Respirology*, 2017, 22(6): 1140–1148.
- [21] Perner A, Gordon AC, De Backer D, et al. Sepsis: frontiers in diagnosis, resuscitation and antibiotic therapy [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(12): 1958–1969.
- [22] Hofer N, Zacharias E, Müller W, et al. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks[J]. *Neonatology*, 2012, 102(1): 25–36.
- [23] Parli SE, Trivedi G, Woodworth A, et al. Procalcitonin: Usefulness in Acute Care Surgery and Trauma [J]. *Surgical infections*, 2018, 19(2): 131–136.
- [24] Rao L, Song Z, Yu X, et al. Progranulin as a novel biomarker in diagnosis of early-onset neonatal sepsis[J]. *Cytokine*, 2020, 128: 155000.
- [25] He Y, Chen J, Liu Z, et al. Efficacy and safety of applying a neonatal early-onset sepsis risk calculator in China [J]. *J Paediat Child Health*, 2020, 56(2): 237–243.
- [26] 储珍玉, 侯森, 黄芳, 等. 颗粒体上皮蛋白前体在脓毒血症中的变化及其与疾病严重程度的关系[J]. *广东医学*, 2019, 40(10): 2890–2893.
- [27] Tang W, Lu Y, Tian QY, et al. The growth factor progranulin binds to TNF receptors and is therapeutic against inflammatory arthritis in mice [J]. *Science*, 2011, 332(6028): 478–484.

(收稿日期: 2020-04-14)

## 本刊参考文献著录规则

为了反映论文的科学依据和作者尊重他人研究成果的严肃性以及向读者提供有关信息的出处,应在论文中列出参考文献。所列的参考文献应限于作者直接阅读过的、最主要的、且为发表在正式出版物上的文章。参考文献应注重权威性和时效性,要求引用近 3~5 年发表的文献(以近 3 年为佳)。

文内引用参考文献的标注按文献出现的先后顺序用阿拉伯数字连续编码,并将序号置于方括号中。可根据具体情况分别按下述 3 种格式之一标注。①正文中已标明原始文献作者姓名时,序号标注于作者姓名右上角;②正文未标明作者或非原始文献作者时,序号标注于引用内容的句末;③正文直接述及文献序号将之作为语句的组成部分时不用角码标注。

文中多次引用同一参考文献,只在第一次出现时编排序号(在参考文献表中也只出现一次),其他处使用同一序号;如果多次引用的是同一参考文献的不同页的内容,则应在参考文献表中按引用顺序一一列出页码。

若某一问题使用了多篇文献说明,这时将各文献的序号在一个方括号内全部列出,中间加逗号,若遇连续序号,则在起止序号中间加“—”表示。图中引用参考文献,按其在全文中出现的次序编号,标注写在图的说明或注释中。表中引用参考文献,按其在全文中出现的顺序编号,在表注中依次标注或在表中单列一栏说明文献来源,该栏中应列出文献作者姓名,在姓名右上角标注文献标引序号。

参考文献附于正文之后,不与正文的层次标题连续编码。参考文献著录方法采用顺序编码制,即按论文中引用文献编码依次列出。格式如下(主要列出期刊和专著):

期刊:作者.题名[J].刊名,出版年,卷(期):起止页码。

作者:不超过 3 位应全部著录;如超过 3 位,只著录前 3 位,后加“等”或“et al”。题名:按著录来源所载的形式著录。外文题名除了首字母、专有名词、缩略语用大写外,其他均用小写。刊名:中文期刊采用全称,外文期刊采用缩写形式。年、卷(期)、起止页码均需用阿拉伯数字著录齐全,如无某项则略。

专著:作者.题名[M].版本,出版地:出版者,出版年:起止页码。

作者、题名、文献类型标志的著录同连续出版物。版本:第 1 版不著录,其他版本需著录,如“3 版”、“5th ed”。出版地:著录出版者所在地的城市名称。出版者:按著录来源的形式著录。出版年、起止页码同样需用阿拉伯数字著录齐全。